



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

Terapêutica da LMC no século XXI

Ana Cláudia Moreira de Deus

Fevereiro/2017



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

Terapêutica da LMC no século XXI

Ana Cláudia Moreira de Deus

Orientado por:

Dr. Carlos Manuel Varela Martins

Fevereiro/2017

Resumo

Português: A leucemia mielóide crónica é uma doença das células estaminais hematopoiéticas, tendo origem no gene BCR-ABL1. Este gene de fusão origina uma proteína tirosina cinase constitutivamente activa, resultando da fusão entre os cromossomas 9 e 22, o que é detectado como cromossoma Ph. A proteína tirosina cinase activa importantes vias de sinalização e requer vários mediadores para a sua sobrevivência. Sem tratamento a leucemia mielóide crónica pode apresentar uma evolução bifásica ou trifásica, com uma fase crónica (indolente), seguida por uma fase acelerada e uma fase blástica final. Antes do desenvolvimento de inibidores de tirosina cinase o tempo médio de sobrevida era de 3 a 7 anos e a sobrevida aos 10 anos de 30%. Introduzidos em 2000, os inibidores de tirosina cinase revolucionaram a história natural, tratamento e prognóstico da leucemia mielóide crónica. O transplante de células hematopoiéticas estaminais alogénicas é um tratamento curativo, mas arriscado, tendo passado a ser considerado como 2ª ou 3ª linha de terapêutica após falência dos inibidores de tirosina cinase. Os objectivos da terapêutica em contexto clínico *versus* o investigacional são diferentes e devem ser distinguidos para melhor orientar os doentes. A terapêutica da leucemia mielóide crónica no século XXI beneficiou muito dos inibidores de tirosina cinase mas não deixa de ser realizada com os fármacos mais antigos, dado os inibidores de tirosina cinase apresentarem resistências e efeitos adversos. A gravidez é um período durante o qual a terapêutica da leucemia mielóide crónica necessita ser ponderada e repensada, dado os potenciais efeitos teratogénicos dos inibidores de tirosina cinase. A monitorização da resposta à terapêutica deverá ser feita do ponto de vista molecular, citogenético e hematológico, com o objectivo de detectar a presença de recidiva ou resistência à terapêutica, além de avaliar se os objectivos terapêuticos são alcançados. O factor que mais influencia o prognóstico é a aderência à terapêutica com inibidores de tirosina cinase.

Inglês: Chronic myeloid leukemia is a cancer of hematopoietic stem cells, being originated in the gene BCR-ABL1. This fusion gene creates a tyrosine kinase protein, constitutively activated, and it results from the fusion of chromosomes 9 and 22 – chromosome Philadelphia. The tyrosine kinase protein activates important signalling pathways and requires multiple mediators to survive. Without treatment, chronic myeloid leukemia can have a biphasic or threephase evolution, with a chronic phase (indolent),

followed by an accelerated phase and a blast phase. Before the development of tyrosine kinase inhibitors the median survival time was 3 to 7 years and the overall survival at 10 years was 30%. Introduced in 2000, the tyrosine kinase inhibitors revolutionized the natural course, treatment and prognosis of chronic myeloid leukemia. The allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a curable treatment, but a risky one, being now considered as second or third line of therapy. The treatment goals in clinical context vrs investigational context are different and must be distinguished to better orientation of patients. The treatment of chronic myeloid leukemia in the XXI century has improved a lot by the use of tyrosine kinase inhibitors, but it is still treated with previous drugs, since tyrosine kinase inhibitors have many resistances and severe side effects. During pregnancy the therapy of chronic myeloid leukemia must be weighted and re-thought, considering the potencial teratogenic effects of the tyrosine kinase inhibitors. The monitorization of response to therapy should be done in a molecular, cytogenic and hematologic point of view, with the aim of detecting the presence of relapse or resistense to therapy, besides evaluating if the therapeutic goals are achieved. The most important factor that influences the prognostic is the adhesion to treatment with tyrosine kinase inhibitors.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FMUL.

Lista de siglas e acrónimos

ABL1 – proto-oncogene ABL-1

Akt – proteínas cinases Serina/Treonina

Bcl-Xl – proteína reguladora da apoptose

Bcl2 – proteína reguladora da apoptose

Bcl6 – proteína das clulas B/LLC/Linfoma

BCR – receptor de células B

BID – bis in die – duas vezes por dia

CTFF- capacidade total de fixação do ferro

CVAD – ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona

CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 – isoenzimas do citocromo P450

CYP450 – citocromo P450

DAP – doença arterial periférica

ELN – European Leukemia Network – sociedade europeia de leucemia

EUTOS –european treatment and outcome study

FDA – food and drug administration

FISH – fluorescence in situ hibridization

FOXO3 – fork head box O3

GEF – guanine nucleotide exchange factor

rH2 – receptores da histamina tipo 2

HAP – hipertensão arterial pulmonar

HLA – complexo maior de histocompatibilidade, classe IA

HOCT1 – human organic cation transporter type 1 - transportador de catião orgânico humano tipo 1

IS – internacional scale

ITC – inibidores da tirosina cinase

JAK – janus kinase

LLA – leucemia linfocítica aguda

LLC – leucemia linocítica crónica

LMA – leucemia mielóide aguda

LMC – leucemia mielóide crónica

Lnc RNA – long non coding RNA

LSN – limite superior da normalidade

MDR1 – multi drugs resistente transporter type 1 - transportador resistente a multidrogas tipo 1

MEK – aka MAPK1 – mitogen activated protein kinase type 1

MO – medula óssea

MP – mielofibrose primária

mTOR – alvo mamífero da rapamicina

NFkB – factor de transcrição nuclear kappa beta

P16 – proteína supressora tumoral 16

PCR – polymerase chain reaction

PCRq –polymerase chain reaction quantitative

Ph – cromossa philadelphia

PI3k – phosphatidylinositol-3-kinase

PP2A – protein phosphatase 2A

PTEN – Pphosphatase and tensin homolog gene

PV –policitémia vera

QD – quaque die – uma vez por dia

QT – quimioterapia

Ras – oncoproteína Ras

RB1 – proteína do retinoblastoma 1

RCC – resposta citogenética completa

RCM – resposta citogenética major

RCm – resposta citogenética minor

RCP – resposta citogenética parcial

RHC – resposta hematológica completa

RHM – resposta hematológica major

Rho – gene da rodopsina

RHP – resposta hematológica parcial

RMC – resposta molecular completa

RMM – resposta molecular major

RMP – resposta molecular precoce

Ser – serina

SG – sobrevida geral

SHC – Src homology containing proteins

SMD – síndrome mielodisplásico

Smo – smothened hedgehog pathway

STAT – signal transducer and activator of transcription

TCHE – transplante de células hematopoiéticas estaminais

TE – trombocitose essencial

TGF- β – transforming growth factor beta

Thr – treonina

TP53 – proteína tumoral 53

Wnt1 – gene Wnt tipo 1

Prefácio

Foi no início do segundo semestre do 4º ano, dois meses após o início do ano 2015, que comecei realmente a pensar no que pretendia fazer como trabalho final do mestrado em Medicina. Não é fácil escolher de entre tantas especialidades, e por sua vez escolher um tema que estimule o nosso conhecimento e vontade de procurar saber mais.

Escolhi realizar o trabalho final do mestrado na especialidade de hematologia devido a vários motivos, entre os quais: académicos, profissionais e pessoais. Além de o facto de ter um familiar com uma doença hematológica, fazer com que procure saber mais sobre o tema.

O meu trabalho final de mestrado pretende ser uma revisão sistemática, na qual procurei analisar o estado da arte sobre a leucemia mieloide crónica, com ênfase na terapêutica do século XXI.

Índice

Introdução.....	11
Epidemiologia e etiologia.....	12
Mecanismos fisiopatológicos.....	13
Apresentação clínica e diagnóstico.....	16
Terapêutica da LMC no século XXI.....	20
Monitorização da resposta à terapêutica.....	33
Objectivos terapêuticos.....	39
Prognóstico.....	41
Conclusão.....	43
Agradecimentos.....	44
Bibliografia.....	45

Introdução

A Leucemia Mielóide Crónica (LMC) é uma patologia de células estaminais hematopoiéticas que se transformam em clones malignos, tendo origem no produto de um gene quimérico – BCR-ABL1[1]. O produto deste gene quimérico é uma tirosina cinase constitutivamente activa, a qual resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22 - t(9;22) (q34;q11.2), sendo detectada citogeneticamente como cromossoma Philadelphia (Ph).

Sem tratamento a LMC pode apresentar uma evolução bifásica ou trifásica, com uma fase crónica (indolente), seguida por uma fase acelerada e uma fase blástica final[1]. Antes do desenvolvimento de Inibidores de Tirosina Cinase (ITC) o tempo médio de sobrevida era de 3 a 7 anos e a sobrevida aos 10 anos de 30%. Introduzidos em 2000, os inibidores revolucionaram a história natural, tratamento e prognóstico da LMC. O transplante de células hematopoiéticas estaminais alogénicas (TCHE) é um tratamento potencialmente curativo, mas arriscado, tendo passado a ser considerado como 2ª ou 3ª linha de terapêutica após falência dos fármacos, de acordo com as guidelines da Sociedade Europeia de Leucemia.

Epidemiologia e etiologia

A LMC corresponde a 15% de todos os casos de leucemias. Existe uma ligeira preponderância masculina (1,6:1) e a idade média de diagnóstico é entre os 55-65 anos, com aumento da incidência entre os 40-50 anos. É incomum em crianças, apresentando uma taxa de 3% de doentes com idade inferior a 20 anos.

De acordo com registos europeus, a LMC apresenta uma incidência anual de 0,7-1/100000, a qual é maior em países ocidentais e menor em países asiáticos[2]. Apresenta ainda uma prevalência anual de 10-12/100000[2], pelo que com o aumento da sobrevivência e da qualidade de vida dos doentes, após a introdução dos inibidores, é previsível que a prevalência da LMC continue a aumentar com o passar dos anos.

Não existem associações familiares na LMC e o risco de a desenvolver não se encontra aumentado entre gémeos monozigóticos. A etiologia da LMC ainda não foi estabelecida, não estando associada a agentes tóxicos, fertilizantes, inseticidas ou vírus e não surge frequentemente como cancro secundário após terapêutica com agentes alquilantes e/ou radiação terapêutica. A exposição à radiação ionizante é o único factor de risco estabelecido, estando associado ao risco aumentado de LMC em sobreviventes de radiação atómica[2]. Este factor de risco atinge um pico 5 a 10 anos após a exposição e é dose dependente.

Mecanismos fisiopatológicos

A LMC é definida pela presença do gene BCR-ABL1 num doente com uma neoplasia mieloproliferativa, o qual resulta da translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22 (q34;q11.2), originando o cromossoma Ph, no qual se encontra o gene BCR-ABL1. Esta translocação está presente em células hematopoiéticas (mieloides, eritroides, megacariócitos e monócitos, menos frequentemente em linfócitos B maduros e raramente em linfócitos T maduros) e não existe em outras células do organismo. A tirosina cinase do BCR retém os domínios de serina/treonina cinases e funde-se com os domínios de SH do ABL1.

O gene de fusão codifica uma oncoproteína, com peso molecular de 210 kDa (BCR-ABL1_{p210}), com actividade de tirosina cinase constitutivamente activa, a qual induz auto-fosforilação e activa vias de sinalização que induzem proliferação celular descontrolada, inibição da apoptose, independência de factores de crescimento e alteração na adesão celular[3].

Em doentes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e cromossoma Ph positivos a quebra na região do gene BCR é mais centromérica, ocorrendo na região minor do BCR (mBCR), formando-se uma proteína com 190 kDa (BCR-ABL1_{p190}). Em doentes com LMC e cromossoma Ph positivos, esta translocação tem péssimo prognóstico. Pode ocorrer ainda um terceiro tipo de quebra, na área micro do BCR (μBCR), a qual origina uma proteína com 230 kDa (BCR-ABL1_{p230}), a qual está associada a um curso mais indolente.

Em doentes com uma figura morfológica típica da LMC, a anormalidade do cromossoma Ph não é detectada pela análise citogenética padrão, sendo necessário utilizar técnicas como *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) e *Polymerase chain reaction* (PCR). Estes doentes têm um curso semelhante aos que apresentam uma LMC Ph positiva e respondem à terapêutica com ITC. Muitos dos restantes doentes têm características clínicas ou morfológicas atípicas e pertencem a outros grupos diagnósticos, como LMC atípicas ou Leucemias Mielomonocíticas Crónicas. Estes indivíduos não respondem à terapêutica com inibidores e têm pior prognóstico, com sobrevivência média de 2 a 3 anos.

Modelos experimentais demonstraram a existência de uma relação causal entre os eventos moleculares relacionados com o cromossoma Ph e o desenvolvimento da LMC. Em ratos, a expressão do BCR-ABL1 em células hematopoiéticas normais produziu patologias semelhantes à LMC ou às Leucemias Linfocíticas, o que demonstra o potencial tumoral do gene[3]. Trabalhos adicionais estabeleceram a capacidade do BCR-ABL1 transformar as células, provocar crescimento celular independente de factores e bloquear a apoptose, sendo considerada a alteração geradora da LMC[3]. No entanto, poderão ser necessários eventos moleculares adicionais ou a existência de um sistema imunitário enfraquecido para originar a LMC[1].

As mais importantes vias de sinalização induzidas pela tirosina cinase incluem: JAK/STAT, PI3K/AKT-autofagia, Ras/MEK, cinases de Src, Crkl, RNA longo não codificante e Bad, BCL2, BCL-X_L (cascata de apoptose)[3]. Ao serem induzidas pela tirosina cinase, estas vias permitem a sobrevivência, proliferação e o crescimento celulares, activação de factores de transcrição, inibição da apoptose, activação da síntese proteica, motilidade em resposta a sinais extracelulares e transformação e manutenção das células leucémicas, sendo importantes alvos terapêuticos[3]. As células leucémicas necessitam de vários mediadores para sobreviver, tais como: Beta-catenina, Wnt1, Smo, Hedgehog, JAK2, Set, GSK-3 β , Foxo3a, PTEN, TGF- β , IL-6, PP2A, BCL-6, SIRT1, entre outros. Estes mediadores desempenham um papel importante no desenvolvimento e auto-renovação das células estaminais hematopoiéticas e leucémicas. Além disso, estão também implicados na transformação para crise blástica e na quiescência e auto-renovação celulares.

Estudos recentes demonstram que as células hematopoiéticas estaminais, numa população CD34+, são resistentes à terapêutica, o que as torna responsáveis pela recidiva em 50% dos doentes elegíveis para cessação da terapêutica. O uso de inibidores reduz a proliferação destas células, mas não as consegue eliminar de forma definitiva, tendo sido demonstrado que estas células não são sensíveis a ITC de 2^a geração, não necessitando do BCR-ABL1 para sobreviverem. Tal pode dever-se ao nicho osteoblástico, o qual é responsável pela nutrição das células leucémicas. Além disso, um contingente de células progenitoras pode retrair para o nicho osteoblástico como forma de protecção contra os ITC enquanto acumulam mutações. Dado a medula óssea (MO) funcionar como um santuário para estas células, o abandono da terapêutica pode levar a expansão da LMC.

Os mecanismos associados à transição da fase crónica para fases acelerada/blástica estão ainda mal compreendidos. São muitas vezes associados a anormalidades cromossómicas características, tais como cromossoma Ph duplo, trissomia 8, isocromossoma 17 ou deleção 17p (TP53) ou deleção 20q, bem como a fenómenos moleculares, tais como: mutações na proteína tumoral 53 (TP53), na proteína do retinoblastoma 1 (RB1), no factor de transcrição mielóide ou na proteína do ciclo celular 16 (p16).

Apresentação clínica e diagnóstico

A avaliação inicial de doentes com LMC deve incluir além da história da doença actual e exame objectivo, um hemograma completo, perfil bioquímico e biópsia aspirativa da MO. Os primeiros sinais e sintomas da LMC dependem da acessibilidade da pessoa a cuidados de saúde. Em países mais desenvolvidos, 50 a 60% dos doentes são diagnosticados através de exames laboratoriais de rotina e apresentam sintomas ligeiros. Em contrapartida, em países menos desenvolvidos, dada a escassez de cuidados médicos, os doentes apresentam sintomas major aos quais se associa a presença de LMC de alto risco ou fases avançadas da doença.

Cerca de 90% dos doentes apresenta uma fase crónica ou indolente, na qual se encontram assintomáticos[1]. Quando sintomáticos, apresentam anemia, esplenomegália, fadiga, mal-estar, perda de peso, saciedade precoce e dor ou massas no quadrante superior esquerdo. Menos frequentemente podem apresentar sintomas vasculocclusivos/trombóticos, tais como: priapismo, complicações cardiovasculares, EAM, trombose venosa, alterações visuais, dispneia, insuficiência pulmonar, sonolência, perda de coordenação ou confusão, devido a leucocitose severa ou trombocitose. Na fase acelerada, os doentes apresentam febre não-explicada, perda de peso significativa, fadiga severa, dores ósseas e articulares, hemorragias, eventos trombóticos e infecções.

Tabela 1: Fisiopatologia ao diagnóstico da leucemia mieloide crónica[1]

Parâmetro	Percentagem
Idade superior a 60 anos	18
Género feminino	35-45
Esplenomegália	30
Hepatomegália e Linfadenopatia	5
Outras doenças extra-medulares	2
Anemia < 10g/dl	10-15
Trombocitopénia	3-5
Trombocitose e leucocitose	30-40
Blastos e basófilos >5% na medula óssea	5-15
Blastos e basófilos > 5% no sangue periférico	10
Evolução citogenética clonal que não o cromossoma Ph	4-5
Score de Sokal	Baixo risco – 60-65; Médio risco – 25-30; Alto risco - 10

Ao exame objectivo é possível identificar esplenomegália (20 a 70%), hepatomegália (10 a 20%), linfadenopatia (5 a 10%) e outras manifestações de doença extra-medular (lesões cutâneas ou sub-cutâneas)[1]. A presença de manifestações cardiovasculares ou cerebrovasculares é característica de uma elevada carga tumoral. Por outro lado, a presença de achados como prurido, diarreia, úlceras gastrointestinais ou rubor está relacionada com uma contagem elevada de basófilos e consequente produção excessiva de histamina.

Na LMC não tratada a presença de leucocitose ($10-500 \times 10^9 /L$) é considerada normal. No entanto, a presença de leucocitose sustentada associada a esplenomegália, deve levar a análises citogenéticas ou da MO, previamente e durante a terapêutica, dado estar associada a elevada carga tumoral. A contagem de células do sangue periférico demonstra a existência de um desvio para a esquerda da hematopoiese, com predominância de neutrófilos, neutrófilos em banda, mielócitos, meta-mielócitos, pró-mielócitos e blastos (<5%), estando os basófilos e eosinófilos também aumentados, com um rácio mieloide/eritroide de 15-20:1. É frequente ocorrer fibrose da MO, sobretudo com terapêuticas mais antigas, algo que não se verifica com os inibidores. Podem ainda surgir alterações bioquímicas, tais como diminuição da fosfatase alcalina leucocitária e aumento da vitamina B12, ácido úrico, LDH (lactato desidrogenase) e lisozima.

O diagnóstico da LMC é directo e baseia-se na documentação da translocação t (9;22) (q34;q11.2), a qual existe em 90% dos doentes[1]. Alguns doentes podem apresentar translocações mais complexas, entre os cromossomas 9, 22 e outros, enquanto alguns doentes podem ter LMC mascarada, com translocações entre o cromossoma 9 e outro que não o 22. Apenas 5 a 10% dos doentes têm anomalias cromossómicas adicionais nas células Ph positivas, tais como: trissomia 8, duplo Ph, isocromossoma 17, deleção 17p e deleção 20q, as quais constituem evolução clonal e estão associadas a um pior prognóstico. Para o diagnóstico da LMC são usadas as técnicas de FISH ou PCR, as quais são muito sensíveis para avaliar a carga tumoral e a percentagem de células Ph positivas. No entanto, não detetam anomalias cromossómicas adicionais, pelo que é recomendado a realização de uma avaliação citogenética da MO aquando do diagnóstico, pois confirma a presença de LMC com cromossoma Ph, detecta evolução clonal e quantifica a percentagem de blastos e basófilos na MO[4]. Doentes sem doença

mieloproliferativa (policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) ou mielofibrose primaria (MP)), que tem manifestações clínicas sugestivas de LMC e não tem transcritos do BCR-ABL1 podem apresentar uma LMC atípica ou Ph negativa, apresentando um prognóstico pior[4] [2].

As guidelines determinam que deverá ser avaliado o risco individual e a tipagem HLA, como parte da avaliação inicial. Os scores de Sokal e de Hasford são os dois sistemas de avaliação do prognóstico e estratificação do risco da LMC. Ambos os sistemas estratificam os doentes em 3 grupos de risco (baixo, intermedio e alto), os quais são usados em ensaios clínicos.

Tabela 2: Tabela com cálculo do risco dos doentes[4].

Estudo	Cálculo	Definição do risco
Sokal et al, 1984	$0,0116 \times (\text{idade em anos} - 43,4) + (\text{baço} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{contagem plaquetária} / 700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{blastos} - 2,10)$	Baixo - <0,8 Intermedio 0,8 – 1,2 Alto - > 1,2
Hasford et al, 1998	$0,666 \text{ se idade} > 50 \text{ anos} + (0,042 \times \text{baço}) + 1,0956 \text{ se plaquetas} > 1500 \times 10^9/\text{L} + (0,0584 \times \text{blastos}) + 0,20399 \text{ se basófilos} > 3\% + (0,0413 \times \text{eosinófilos}) \times 100$	Baixo - <780 Intermedio 781 – 1480 Alto - > 1480

Em casos ambíguos de transcritos do BCR-ABL1 negativos, pode ser necessário pesquisar a presença de outros genes, tais como: JAK2, MPL e CARL (mais comuns na PV, TE e MP), TET2, ASXL1, CBL, IDH, RAS e LNK (mais comuns na Leucemia Mielomonocítica Crónica e Síndromes Mielodisplásicas - SMD) e EZH2 (mais comum na MP e em SMD).

A progressão da LMC está associada a leucocitose resistente à terapêutica, agravamento da anemia, febre e sintomas constitucionais, bem como aumento dos blastos e basófilos na medula óssea e no sangue periférico. Cerca de 5-10% dos doentes apresenta-se em fase avançada. A **fase acelerada** da LMC tem uma sobrevida média de 1,5 anos e o seu prognóstico melhorou muito com o uso de inibidores.

Tabela 3: Critérios de definição da fase acelerada[4].

Critérios usados em ensaios clínicos	Critérios OMS (mais usados por patologistas)
Blastos periféricos e pró-mielócitos > 30%;	Blastos (10 a 19% dos GB) periféricos ou células nucleadas da MO;
Blastos periféricos > 15% e < 30%;	Basófilos periféricos > 20%;
Basófilos periféricos > 20%;	Trombocitopénia <100 x 10 ⁹ /L, não relacionada com a Tx;
Trombocitopénia <100 x 10 ⁹ /L, não relacionada com a Tx;	Esplenomegália e Trombocitose não relacionada com a Tx;
Evolução clonal.	Evidência citogenética de evolução clonal.

A **fase blástica**, é sobretudo mieloide (60%), mas poderá ser eritroide, pró-mielocítica, monocítica, megacariocítica ou ainda linfóide (25% dos doentes)[5]. Os linfoblastos são positivos para a transferase do terminal desoxinucleótido, negativos para a peroxidase e expressam marcadores linfóides (CD10, CD19, CD20, CD22). No entanto, por vezes podem expressar marcadores mieloides (50-80%), o que leva a confusão no diagnóstico. Isto torna-se importante dado que a LMC em fase blástica linfóide é habitualmente sensível a quimioterapia usada na LLA (híper CVAD – ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona) em combinação com ITC[5].

Tabela 4: Critérios de definição da fase blástica[4].

Critérios da OMS	Registo Internacional de transplante da MO
Blastos > 20% dos GB periféricos ou das células nucleadas da MO;	Blastos > 30% periféricos;
Proliferação blástica extra-medular;	Blastos > 30% na MO;
Clusters de blastos na biópsia da MO.	Infiltrados extra-medulares de células leucémicas.

Terapêutica da LMC no século XXI

Previamente à introdução dos ITC, a terapêutica da LMC podia ser feita com o transplante, se disponível, dado o seu potencial curativo. Outras hipóteses incluíam citocinas, como o interferão- α (aprovado em 1986 e com uma sobrevida média de 6 a 7 anos) e agentes quimioterápicos, como busulfan e hidroxiureia (com sobrevida média de 3 a 4 anos)[1]. A introdução dos inibidores na terapêutica da LMC, com o Imatinib em 2001, revolucionou o tratamento e o prognóstico da LMC, com uma sobrevivência aos 10 anos de 85% e redução da taxa anual de mortalidade de 10-20% para 2%[1].

Uma das consequências críticas do uso de ITC é a sua capacidade para estabilizarem o genoma das células com LMC, o que reduz a sua taxa de transformação. A ocorrência de transformação blástica súbita em doentes com resposta citogenética deixou de ser comum, sobretudo em jovens nos dois primeiros anos de terapêutica com ITC, sendo ainda mais rara em doentes com mais de 3 anos de terapêutica. Os elevados custos da terapêutica com ITC, em certos países, tornam-nos uma difícil opção de escolha, embora sejam fármacos de primeira linha na terapêutica da LMC. Perante este cenário, as guidelines europeias aconselham o uso de TCHE alogénicas como terapêutica de 1ª linha[6][7].

O objectivo da terapêutica da LMC é diferente consoante o contexto em que se insere (investigacional vrs clínico). Em contexto clínico, a **cura funcional**, definida como sobrevivência com LMC semelhante à sobrevivência de indivíduos saudáveis, é o principal objectivo da terapêutica[1]. Nos dias de hoje, a LMC é uma doença indolente, sobretudo devido à terapêutica individualizada, compliance terapêutica, monitorização adequada e alteração da terapêutica quando indicado. Por isso, é importante alcançar e manter a RCC dado ser o único factor associado a um prolongamento da sobrevivência. Por outro lado, a ausência de RMM ou de transcritos BCR-ABL1 negativos não deverão ser encaradas como indicações para alterar a terapêutica ou para considerar o TCHE alogénicas. É aconselhado continuar a terapêutica com o ITC na dose melhor tolerada e com menos efeitos adversos, enquanto não ocorrer recidiva citogenética. Em contexto investigacional, a **cura molecular** é definida como erradicação da doença prolongada e duradoura, com recuperação da hematopoiese normal e sem recurso aos ITC. Para

alcançar este objectivo, é necessário obter taxas elevadas de transcritos do BCR-ABL1 indetectáveis, durante pelo menos dois anos[8].

Desde 2001 já foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) seis fármacos selectivos contra o BCR-ABL1, dos quais cinco são orais (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib e Ponatinib) e um é sub-cutâneo (Omacetaxina).

Tabela 5: Indicação terapêutica com inibidores de tirosina cinase na leucemia mielóide crónica[1].

Nome	Linha	Fase	Dose
Imatinib mesilato (Gleevec®)	1ª linha	Todas as fases	400 mg QD
	2ª linha	Todas as fases	600 mg QD
Dasatinib (Sprycel®)	1ª linha	Fase crónica	100 mg QD
		Fases avançadas	140 mg QD
	2ª linha	Fase crónica	100 mg QD
		Fases avançadas	140 mg QD
Nilotinib (Tasigna®)	1ª linha	Fase crónica	300 mg BID
		Fase acelerada	400 mg BID
	2ª linha	Fases crónica e acelerada	400 mg BID
Bosutinib (Bosulif®)	2ª linha	Todas as fases	500 mg QD
Ponatinib (Iclusig®)	2ª linha	Todas as fases	45 mg QD
Omacetaxina (Synribo®)	3ª linha	Fases crónica e acelerada	1.25 mg/m ² BID

Para a terapêutica da **fase crónica**, em doentes diagnosticados *de novo*, o primeiro ITC aprovado pela FDA foi o **Imatinib**, o qual é um inibidor selectivo da tirosina cinase do BCR-ABL1, tendo sido aprovado em Dezembro de 2002, após resultados positivos no estudo IRIS[9][4]. O estudo IRIS foi aplicado a doentes diagnosticados *de novo*, que receberam Imatinib 400 mg QD ou uma combinação de interferão- α e citarabina. Com um follow up de 19 meses, as melhores taxas de resposta citogenética major (RCM)

(85% vs 22%) e de resposta citogenética completa (RCC) (73% vs 9%) foram alcançadas com o Imatinib, o qual foi igualmente melhor tolerado. Os resultados a longo prazo do estudo IRIS comprovam o benefício do uso do Imatinib, o qual induz respostas mais duradouras e com menor taxa de recidiva[9]. Após um follow up de 60 meses, as taxas de RCM, RCC e resposta molecular major (RMM) foram de 89%, 82% e 86% respectivamente, com evolução da doença em 7% dos doentes e taxa de sobrevida geral (SG) de 89%. Vários estudos já demonstraram a eficácia do uso de doses aumentadas de Imatinib (600 mg e 800 mg), em pacientes diagnosticados *de novo*, com melhores e mais rápidas taxas de resposta citogenética e molecular. No estudo TIDEL foram obtidas taxas de RMM aos 12 meses de 55% e aos 24 meses de 77%, para uma dose de 600 mg QD[4]. No entanto, o uso de doses de 800 mg QD não reduz a taxa de progressão da doença e está associado a taxas superiores de interrupção/cessação da terapêutica, devido aos efeitos adversos de grau 3 a 4. O Imatinib apresenta interações farmacológicas com fármacos metabolizados pelo citocromo P450, além de apresentar efeitos adversos hematológicos e não hematológicos[10]. A maior parte dos efeitos adversos são bem tolerados; No entanto, doentes com antecedentes cardiovasculares devem ser monitorizados cuidadosamente, incluindo um ECG de 12 derivações e devem realizar terapêutica se sintomáticos[10].

Tabela 6: Efeitos adversos do Imatinib e procedimentos recomendados[4][1][10].

Efeitos adversos	Procedimentos
Neutropénia: - <1 x 10 ⁹ /L (fase crónica) - < 0,5 x 10 ⁹ /L (fases avançadas)	Suspender a toma e retomar com dose de 400 mg; Se recidivar ou durar > 4 semanas, retomar com dose de 300 mg.
Trombocitopénia: - < 50 x 10 ⁹ /L (fase crónica) - < 10 x 10 ⁹ /L (fases avançadas)	
Anemia grau 3 a 4	Avaliar contagem de reticulócitos, ferritina, ferro sérico, CTFF, vitamina B12 e ácido fólico.
Bilirrubina > 3 LSN	Suspender e retomar com dose mais baixa.
Transaminases > 5 LSN	
Hepatotoxicidade severa	Suspender até resolução.
Edema periférico, ascite, derrame pleural/pericárdico	Diuréticos, redução/descontinuação/suspensão da dose e medidas de suporte.
IR moderada (Débito urinário 20-39 mL/min)	Reduzir em 50% a dose inicial
Desconforto abdominal	Terapêutica após a refeição

Cãibras musculares	Água e suplementos de cálcio
Rash cutâneo	Corticóides tópicos/sistêmicos e redução/descontinuação/suspensão da dose.

Posteriormente ao Imatinib surgiu o **Dasatinib**, um ITC com actividade contra o ABL1 e as cinases Src. A eficácia e a segurança do uso do Dasatinib, 100 mg QD, como terapêutica de 1ª linha em doentes diagnosticados *de novo* em fase crónica, foram confirmadas pelo estudo DASISION, onde foi comparado ao Imatinib 400 mg QD[4]. Com um follow-up de 12 meses, as RCC (77%) e RMM (46%) obtidas foram melhores e mais rápidas no grupo do Dasatinib, tendo a FDA aprovado o uso de Dasatinib 100 mg QD em Outubro de 2010. O Dasatinib é igualmente usado como terapêutica de 2ª linha, com boas respostas hematológicas e citogenéticas, na LMC ou na LLA resistente ao Imatinib[4]. O Dasatinib é um fármaco normalmente bem tolerado, no entanto pode apresentar alguns efeitos adversos e interações farmacológicas. Destes o mais severo é a hipertensão arterial pulmonar (HAP), a qual tende a reverter com a descontinuação da terapêutica, pelo que é importante avaliar os sintomas de doença cardiopulmonar e realizar um ecocardiograma.

Tabela 7: Efeitos adversos do Dasatinib e procedimentos recomendados[4][1][10]

Efeitos adversos	Procedimentos
Neutropénia: - $<1 \times 10^9/L$ (fase crónica) - $<0,5 \times 10^9/L$ (fases avançadas)	Suspender a toma e retomar com dose de 100 mg se recuperação < 7 dias; Se recuperação > 7 dias, retomar com dose de 80 mg (2º episódio) ou de 50 mg (3º episódio) ou descontinuar de forma permanente.
Trombocitopénia: - $< 50 \times 10^9/L$ (fase crónica) - $< 10 \times 10^9/L$ (fases avançadas)	
Anemia grau 3 a 4	Avaliar contagem de reticulócitos, ferritina, ferro sérico, CTFF, vitamina B12 e ácido fólico.
Edema periférico, ascite, derrame pleural/pericárdico	Diuréticos, redução/descontinuação/suspensão da dose e medidas de suporte.
HAP	Se confirmada HAP, descontinuar o Dasatinib de forma permanente.
Desconforto abdominal	Terapêutica após a refeição.
Cãibras musculares	Água e suplementos de cálcio.
Rash cutâneo	Corticóides tópicos/sistêmicos e redução/descontinuação/suspensão da dose.

O **Nilotinib** foi o terceiro ITC a ser aprovado pela FDA, sendo um inibidor selectivo da tirosina cinase do BCR-ABL1 20 a 50 vezes mais potente que o Imatinib. A eficácia e a segurança do Nilotinib como terapêutica de 1ª linha na fase crónica foram avaliadas inicialmente em dois estudos de fase II, com uma dose de 400 mg BID, a qual induziu altas taxas de RCC e RMM, numa fase precoce da terapêutica. Posteriormente foi realizado um estudo de fase III, ENEST-nd, o qual compara o Nilotinib 300 mg BID/400 mg BID com o Imatinib 400 mg QD, em doentes diagnosticados *de novo* em fase crónica[4]. Após 12 meses, a RMM foi melhor com o Nilotinib (44%/43% vrs 22%), bem como a taxa de RCC (80%/78% vrs 65%). Além disso, a terapêutica com Nilotinib reduziu a taxa de progressão para doença avançada. Com bases nestes resultados, a FDA aprovou o uso de Nilotinib 300 mg BID para a fase crónica em doentes diagnosticados *de novo*. O Nilotinib é igualmente usado como terapêutica de 2ª linha, em doentes resistentes ao Imatinib. A sua eficácia e segurança foram avaliadas num estudo de fase II, com 400 mg BID. Aos 6 meses, 48% tinham alcançado RCM e 31% a RCC, apresentando aos 2 anos taxas de RCC de 84% e de RCM de 77%. O Nilotinib apresenta efeitos adversos hematológicos e não hematológicos, bem como interações farmacológicas com fármacos metabolizados pelo citocromo P450[10].

Tabela 8: Efeitos adversos do Nilotinib e procedimentos recomendados[4][1][10].

Efeitos adversos	Procedimentos
Neutropénia: - $<1 \times 10^9/L$ (fase crónica) - $<0,5 \times 10^9/L$ (fases avançadas)	Suspender e retomar com dose prévia se duração inferior a 2 semanas; Se persistir mais de 2 semanas, reduzir a dose para 400 mg QD.
Trombocitopénia: - $<50 \times 10^9/L$ (fase crónica) - $<10 \times 10^9/L$ (fases avançadas)	
Anemia grau 3 a 4	Avaliar contagem de reticulócitos, ferritina, ferro sérico, CTFF, vitamina B12 e ácido fólico.
Bilirrubina >3 LSN	Suspender e retomar com dose de 400 mg QD
Transaminases >5 LSN	
Edema periférico, ascite, derrame pleural/pericárdico	Diuréticos, redução/descontinuação/suspensão da dose e medidas de suporte.
Intervalo QT >480 mseg	Suspender a terapêutica e avaliar os níveis de K e Mg e corrigir;

	Retomar com dose prévia se QT < 450 mseg; Se QT 450-480 mseg, reduzir a dose para 400 mg QD; Se QT > 480 mseg, descontinuar e fazer ECG.
Desconforto abdominal	Terapêutica após a refeição.
Cãibras musculares	Água e suplementos de cálcio.
Rash cutâneo	Corticóides tópicos/sistêmicos e redução/descontinuação/suspensão da dose.
Elevação da lipase e amilase séricas	Suspender e retomar com dose de 400 mg QD.
Hiperglicemia	Avaliar previamente e durante a terapêutica.
Doença arterial periférica	Se confirmada a DAP, descontinuar a terapêutica.

Tabela 9: Interações entre os inibidores de tirosina cinase e fármacos/enzimas que interferem com o citocromo P450[4].

Fármacos e enzimas do CYP450	ITC	Ação
Indutores do CYP3A4 e do CYP3A5	Imatinib	Diminuição da concentração plasmática
Inibidores ou fármacos metabolizados pelo CYP3A4	Imatinib	Aumento da concentração plasmática
	Dasatinib	
	Nilotinib	
	Bosutinib	
	Ponatinib	
Indutores do CYP3A4	Dasatinib	Diminuição da concentração plasmática
	Nilotinib	
	Bosutinib	
	Ponatinib	
CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e UGT1A1	Nilotinib	Nilotinib é um inibidor competitivo
Inibidores de Bomba de Protões	Bosutinib	Diminuição da concentração plasmática
Fármacos que aumentam o pH gástrico	Ponatinib	Diminuição da concentração plasmática

Mais tarde surgiu o **Bosutinib**, um ITC activo contra o BCR-ABL1 e as cinases Src, sendo usado na fase crónica resistente a ITC prévios, excepto com a mutação T315I. A

sua eficácia e segurança foram avaliadas num estudo de fase III – BELA, o qual comparou o Bosutinib 500 mg QD vrs o Imatinib 400 mg QD[4]. Após 24 meses, o Bosutinib apresentou taxas de RMM de 47% (vrs 41%) e de transformação para fases avançadas de 2% (vrs 4%). Dado não ter alcançado uma RCC aos 12 meses, ainda não está recomendado como terapêutica de 1ª linha da fase crónica[6]. A sua eficácia e segurança como terapêutica de 2ª linha foram avaliadas num estudo de fase II. Com um follow up de 48 meses, as RHC, RCM e RCC foram de 86%, 59% e 49%, respectivamente, com uma taxa de SG aos 2 anos de 91%. Com base nestes resultados, a FDA aprovou o uso do Bosutinib 500 mg QD para o tratamento da fase crónica resistente/intolerante a ITC prévios. O Bosutinib apresenta alguns efeitos adversos, bem como interações farmacológicas[10].

Tabela 10: Efeitos adversos do Bosutinib e procedimentos recomendados[4][1][10].

Efeitos adversos	Procedimentos
Neutropénia: - <1 x 10 ⁹ /L (fase crónica) - < 0,5 x 10 ⁹ /L (fases avançadas)	Suspender e retomar com dose prévia se duração inferior a 2 semanas; Se persistir mais de 2 semanas, reduzir a dose em 100 mg e se recidivar reduzir a dose em mais 100 mg.
Trombocitopénia: - < 50 x 10 ⁹ /L (fase crónica) - < 10 x 10 ⁹ /L (fases avançadas)	
Anemia grau 3 a 4	Avaliar contagem de reticulócitos, ferritina, ferro sérico, CTFF, vitamina B12 e ácido fólico.
Bilirrubina > 3 LSN	Suspender e retomar com dose de 400 mg QD; Se a recuperação com duração superior a 4 semanas, descontinuar a terapêutica.
Transaminases > 5 LSN	
Edema periférico, ascite, derrame pleural/pericárdico	Diuréticos, redução/descontinuação/suspensão da dose e medidas de suporte.
Hepatotoxicidade severa	Dose recomendada de 200 mg QD.
Desconforto abdominal	Terapêutica após a refeição.
Cãibras musculares	Água e suplementos de cálcio.
Rash cutâneo	Corticóides tópicos/sistémicos e redução/descontinuação/suspensão da dose.
Diarreia	Suspender até resolução do quadro clínico; Retomar com dose de 400 mg QD.

Posteriormente surgiu o **Ponatinib**, um ITC com actividade contra todas as mutações do BCR-ABL1, incluindo a T315I[8]. A eficácia e a segurança do Ponatinib foram

avaliadas num ensaio de fase II (PACE), com uma dose de 45 mg QD, em doentes intolerantes/resistentes a outros ITC ou com a mutação T315I. O Ponatinib induziu RCM, RCC e RMM em 56%, 46% e 34% dos casos, respectivamente. Numa análise posterior foi possível concluir que existem alguns factores que predizem a resposta à terapêutica, nomeadamente: idade jovem com mutação T315I, exposição prévia a poucos ITC e duração mais breve da LMC. O Ponatinib apresenta interações farmacológicas, bem como alguns efeitos adversos, sendo importante monitorizar factores de risco cardiovascular e de tromboembolismo.

Tabela 11: Efeitos adversos do Ponatinib e procedimentos recomendados[4][1][10].

Efeitos adversos	Procedimentos
Neutropénia: - <1 x 10 ⁹ /L (fase crónica) - < 0,5 x 10 ⁹ /L (fases avançadas)	Suspender e retomar com dose de 45 mg QD; No 2º episódio retomar com dose de 30 mg QD; No 3º episódio retomar com dose de 15 mg QD.
Trombocitopénia: - < 50 x 10 ⁹ /L (fase crónica) - < 10 x 10 ⁹ /L (fases avançadas)	
Anemia grau 3 a 4	Avaliar contagem de reticulócitos, ferritina, ferro sérico, CTFF, vitamina B12 e ácido fólico.
Bilirrubina > 3 LSN	Suspender e retomar com dose mais baixa; Descontinuar permanentemente se dose < 15 mg QD.
Transaminases > 5 LSN	
Edema periférico, ascite, derrame pleural/pericárdico	Diuréticos, redução/descontinuação/suspensão da dose e medidas de suporte.
Hepatotoxicidade severa	Avaliar previamente e durante a terapêutica; Suspender se confirmada.
Desconforto abdominal	Terapêutica após a refeição.
Cãibras musculares	Água e suplementos de cálcio.
Rash cutâneo	Corticóides tópicos/sistémicos e redução/descontinuação/suspensão da dose.
Elevação da amílase e lípase séricas	Interromper ou reduzir a dose; Retomar com dose inferior e suspender permanentemente se dose < 15 mg QD.
Fenómenos vaso-oclusivos	Suspender permanentemente se confirmados.
Insuficiência Cardíaca	Monitorizar factores de risco e suspender a terapêutica.
Pancreatite	Suspender e retomar com dose inferior; Descontinuar se dose < 15 mg QD.

Fenómenos hemorrágicos	Descontinuar se hemorragia severa.
Arritmias cardíacas	Monitorizar sinais e sintomas.
Síndrome de lise tumoral	Hidratação adequada e correcção dos níveis elevados de ácido úrico previamente ao início da terapêutica.

Por último surgiu a **Omacetaxina**, um alcalóide cefalotóxico e inibidor de síntese proteica com maior capacidade de inibição selectiva da síntese da oncoproteína BCR-ABL1, apresentando actividade contra a mutação T315I. A eficácia e segurança da Omacetaxina foram avaliadas em estudos de fase II, tendo alcançado RHC, RCM e RCC em 77%, 23% e 16%, respectivamente. Está aprovada para terapêutica da fase crónica, após a falência de dois ou mais ITC ou com doença resistente, com uma dose de 1.25 mg/m² subcutânea BID, por um período de 14 dias de indução e mais 7 dias para manutenção/consolidação. A Omacetaxina apresenta ainda efeitos adversos, hematológicos e não hematológicos.

Tabela 12: Efeitos adversos da Omacetaxina e procedimentos recomendados[4][1][10].

Efeitos adversos	Procedimentos
Neutropénia: - <1 x 10 ⁹ /L (fase crónica) - < 0,5 x 10 ⁹ /L (fases avançadas)	Suspender e atrasar o início do próximo ciclo até normalização dos valores; Reduzir o ciclo seguinte em dois dias.
Trombocitopénia: - < 50 x 10 ⁹ /L (fase crónica) - < 10 x 10 ⁹ /L (fases avançadas)	
Anemia grau 3 a 4	Avaliar contagem de reticulócitos, ferritina, ferro sérico, CTFF, vitamina B12 e ácido fólico.
Desconforto abdominal	Terapêutica após a refeição.
Cãibras musculares	Água e suplementos de cálcio.
Rash cutâneo	Corticóides tópicos/sistémicos e redução/descontinuação/suspensão da dose.
Hiperglicémia	Monitorizar os níveis de glicose.

Doentes em **fase avançada** (blástica ou acelerada) podem receber terapêutica com inibidores, isoladamente ou em combinação com quimioterapia, para reduzir a carga tumoral, aumentar as taxas de resposta e melhorar a sobrevida ou previamente a receberem o transplante de células hematopoiéticas. As taxas de resposta aos ITC

variam de 30-50% (fase acelerada) e de 20-30% (fase blástica) e a RCC é incomum e transitória na fase blástica. É recomendado que estes doentes sejam tratados em centros especializados e que participem em ensaios clínicos.

A resposta a inibidores é significativa em situações de **fase acelerada** moderada, tais como: evolução clonal/trombocitose isolada, esplenomegália, resistência à terapêutica com hidroxiureia e ausência de basófilos ou blastos. A terapêutica da fase acelerada inclui ITC em associação com QT de baixa intensidade (citarabina, idarubicina, decitabina), interferão- α , hidroxiureia, entre outros. Na **fase blástica linfóide**, a combinação de QT usada na LLA com inibidores resulta em taxas de resposta completa de 60-70% e tempos médios de sobrevida de 2-3 anos, quando comparando com valores prévios de 40-50% e 12-18 meses[5]. Os doentes com carga tumoral mínima ou em fase secundária crónica podem ser candidatos a transplante alogénico, o que está associado a altas taxas de cura. Na **fase blástica mieloide** o uso de QT usada contra a LMA em combinação com ITC resulta em taxas de resposta citogenética de 30-50% e tempo médio de sobrevida de 9-12 meses, comparando com valores prévios de 20-30% e tempo de 3-5 meses.

Relativamente aos ITC a usar nas **fases avançadas**, o **Imatinib** foi aprovado em Maio de 2001 como terapêutica de 1ª linha, com uma dose de 400 mg QD. A eficácia do **Dasatinib** na crise blástica mieloide ou linfóide em doentes resistentes ou intolerantes ao Imatinib foi avaliada nos ensaios START-B (crise mieloide) e START-L (crise linfóide)[4]. No ensaio START-B, 32% dos doentes alcançaram RHM após 6 meses, a qual aumentou para 34% aos 8 meses e manteve-se aos 12 meses, tendo alcançado a RCM em 31% dos casos. No ensaio START-L, 31% dos doentes alcançaram RHM após 6 meses e aumentaram para 35% aos 12 meses. Com um follow-up de 12 meses, a RCM foi alcançada em 33% dos doentes em crise mieloide e em 52% dos doentes em crise linfóide, enquanto a RCC foi alcançada em 26% e 46%, respetivamente. Com base nestes resultados a FDA aprovou o Dasatinib 140 mg QD. A eficácia e segurança do **Nilotinib** foram avaliadas num estudo de fase II, com uma dose de 400 mg BID. Na fase acelerada a RCM foi de 29%, a de RHM foi de 47% e a taxa de SG foi de 79%. Na fase blástica, as taxas de RHM e de RCC foram de 60% e 30%, embora não tenham ultrapassado os 12 meses[4]. Com os resultados destes estudos, a FDA aprovou o uso de Nilotinib 400 mg BID para a fase acelerada, mas não para a fase blástica. A eficácia e segurança do **Bosutinib**, nas fases avançadas, foram avaliadas num estudo de fase II.

Com um follow up de 48 meses, as RHC, RCM e RCC foram de 86%, 59% e 49%, respectivamente, com uma taxa de SG aos 2 anos de 91%. Com base nestes resultados, a FDA aprovou o uso do **Bosutinib** 500 mg QD para o tratamento das fases avançadas em doentes intolerantes/resistentes a ITC prévios. A eficácia e a segurança do **Ponatinib** foram avaliadas num ensaio de fase II (PACE), com uma dose de 45 mg QD, em doentes intolerantes/resistentes a outros ITC ou com a mutação T315I[4]. Na fase acelerada as taxas de RHM, RCM, RCC e de RMM foram de 57%, 34%, 22% e 14%, respectivamente. Por outro lado, na fase blástica, as taxas de RHM, RCM e RCC foram de 32%, 18% e 16%, respectivamente. Com base nos estudos efectuados, o Ponatinib está recomendado na terapêutica da mutação T315I e da LMC resistente/intolerante a ITC prévios, com uma dose de 45 mg QD. A segurança e eficácia de **Omacetaxina** nas fases avançadas foram avaliadas em dois estudos de fase II, tendo alcançado taxas de RHM, RHC e RCM de 37%, 29% e 11%, respectivamente (na fase acelerada) e taxas de RHM e RHC de 9% e 7%, respectivamente (fase blástica). Com base nestes resultados, a Omacetaxina está aprovada para terapêutica da fase acelerada, após a falência de dois ou mais inibidores, com uma dose de 1.25 mg/m² subcutânea BID, por um período de 14 dias de indução e mais 7 dias para manutenção/consolidação.

Tabela 13: Orientação terapêutica mais adequada segundo o estadio da LMC[1][6][7].

Estadio da Leucemia Mielóide Crónica	Uso de Imibidores	Uso de Transplante alogénico
Fases acelerada ou blástica	Para reduzir carga tumoral ao mínimo possível.	Assim que possível, excepto em fase acelerada <i>de novo</i> .
Falha do imatinib na fase crónica; mutação T315I	Ponatinib para reduzir carga tumoral ao mínimo possível.	Depende dos resultados a longo prazo.
Falha do imatinib na fase crónica; sem evolução clonal, sem mutações, boa resposta inicial	Inibidores de 2ª linha a longo prazo.	3ª linha após falha dos inibidores de 2ª linha.
Falha do imatinib na fase crónica; evolução clonal ou mutações, sem resposta citogenética a inibidores de 2ª linha	Para reduzir carga tumoral ao mínimo possível.	2ª linha.

Idade > 65-70 anos após falha do imatinib na fase crónica	Inibidores como terapêutica de 2ª linha.	Para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida na fase crónica.
---	--	--

O **interferão- α** era a opção terapêutica padrão antes de 2000. Nos dias de hoje é usado em combinação com ITC, em contexto investigacional com o objectivo de erradicar doença molecular residual, por vezes após falência da terapêutica com inibidores e ocasionalmente em doentes grávidas. A **hidroxiureia** é um agente quimioterápico seguro e eficaz a reduzir a carga tumoral, em combinação com ITC ou no intermédio de terapêuticas, com o objectivo de garantir uma resposta hematológica/citogenética sustentada. O **busulfan** é usado em regimes de preparação para o TCHE alogénicas. No entanto, dados os seus efeitos secundários (mielossupressão, doença de Addison, fibrose cardíaca e pulmonar e mielofibrose), raramente é usado na terapêutica da LMC em fase crónica. Outros agentes de quimioterapia igualmente úteis na terapêutica da LMC incluem: **citarabina** (baixas doses), **decitabina**, **antraciclinas**, **6-mercaptopurina**, **6-tioguanina**, **tiotepa** e **anagrelide**. Além da terapêutica farmacológica poderá ser útil realizar uma **esplenectomia**, para aliviar sintomas de esplenomegália massiva/hiperesplenismo e **leucoferese**, a qual pode ser realizada em doentes com leucocitose extrema e complicações leucostáticas.

O **transplante alogénico** é um tratamento potencialmente curativo, mas os excelentes resultados alcançados com os ITC mudaram a forma de utilização do transplante na terapêutica da LMC[4]. A sua utilização é limitada pela disponibilidade de dadores e pela elevada toxicidade do procedimento, sobretudo em doentes mais idosos, pelo que só pode ser realizado até aos 65 anos de idade. O uso de dadores não relacionados/sangue do cordão umbilical, de tipagens HLA mais seguras ou de esquemas menos tóxicos tem permitido que este procedimento ocorra mais frequentemente. Os resultados do transplante são influenciados pela fase da doença, tipagem HLA, idade, sexo, e tempo desde o diagnóstico até ao transplante. Baixo índice de co-morbilidades e baixo nível de Proteína C Reactiva foram identificados como factores de bom prognóstico e menor taxa de mortalidade. Doentes que recebem o transplante em fase crónica e permanecem em remissão por 5 anos apresentam sobrevivência elevada a longo prazo, enquanto a sobrevivência permanece baixa para doentes transplantados em fase acelerada ou blástica[4][11].

O transplante está aconselhado como 1ª linha para doentes em fase blástica ao diagnóstico, com a mutação T315I ou outras mutações resistentes aos ITC ou doentes intolerantes aos ITC. Se após o transplante o doente apresentar RCC, devemos monitorizar a cada 3 meses durante 2 anos e depois a cada 3-6 meses, através da PCRq. Se os resultados forem positivos, temos diferentes opções de tratamento: inibidores, infusão de linfócitos do dador, IFN-peguihado ou inclusão num ensaio clínico. Se os resultados forem negativos devemos reavaliar de acordo com o esquema anterior. Se o doente não apresentar RCC ou estiver em recidiva, monitorizar a supressão imunitária e considerar colocar inibidor de 2ª ou 3ª geração, infusão de linfócitos do dador, IFN-peguihado ou colocação num ensaio clínico.

A gravidez é um período durante o qual a terapêutica da LMC deve ser descontinuada, dado os inibidores apresentarem efeitos teratogénicos e causarem toxicidade fetal ou embrionária[4]. Entre 125 bebés que nasceram de mães que descontinuaram os ITC assim que souberam que estavam grávidas, 3 nasceram com malformações oculares, ósseas e renais, o que sugere a teratogenicidade dos ITC. Num estudo realizado por *Ault et al*, de 10 mulheres que descontinuaram a terapêutica, 6 tiveram aumento de células Ph positivas e apenas 3 apresentaram RCC 18 meses após retomarem terapêutica[12]. *Pye et al* reportaram os efeitos da exposição ao Imatinib em 180 grávidas, tendo observado 90 grávidas normais, 18 grávidas com anomalias fetais e 18 gravidezes terminaram em abortos espontâneos[12]. Em um outro estudo, entre os 8 doentes do sexo masculino tratados com Dasatinib e cujas companheiras engravidaram, 7 tiveram uma gravidez normal. O controlo da LMC durante a gravidez pode ser feito com recurso a **leucoferese** (para a leucocitose severa) no 1º trimestre, e com **hidroxiureia** até ao nascimento do bebé[8]. O **interferão-α** também pode ser utilizado como terapêutica, tendo a ressalva que é anti-angiogénico, o que aumenta o risco de abortos espontâneos. O benefício da terapêutica com ITC para a grávida e o potencial risco para o feto de continuar a terapêutica versus o risco de interrupção da terapêutica e perda da resposta deverá ser avaliado de forma individual, previamente ao início da terapêutica. Além disso, deverá ser discutida a preservação da fertilidade com todos os doentes em idade fértil, previamente ao início da terapêutica[12].

Monitorização da resposta à terapêutica

A monitorização da resposta à terapêutica é a estratégia mais importante para controlo da LMC, podendo ser realizada através de estudos citogenéticos, moleculares ou FISH. Além de averiguar a resposta à terapêutica, permite incentivar o cumprimento da terapêutica, avaliar possíveis resistências, alterar o ITC ou analisar possíveis mutações que possam conferir resistências aos ITC. A resposta aos ITC é avaliada pelas respostas citogenética, hematológica e molecular[4]. O objectivo da terapêutica com ITC é alcançar uma RCC em 12 meses de terapêutica e evitar a progressão da doença para fases avançadas, sendo o único factor de prognóstico com impacto na sobrevivência[1][11].

A **resposta hematológica completa (RHC)** é definida como normalização completa do hemograma, com contagem leucocitária $< 10 \times 10^9/L$ e contagem plaquetária $< 450 \times 10^9/L$ [6]. O doente não apresenta sinais ou sintomas da doença, nem células imaturas no sangue periférico (mielócitos, pró-mielócitos ou blastos), além do desaparecimento da esplenomegália. A **resposta hematológica parcial (RHP)** é definida pela presença de células imaturas no sangue periférico e/ou contagem plaquetária $> 450 \times 10^9/L$ e/ou esplenomegália. A maior parte dos doentes em fase crónica consegue alcançar a RHC com os ITC.

A **RCC** é definida pela ausência de metafases Ph positivas, a **resposta citogenética parcial (RCP)** indica que existem 1%-35% de metafases Ph positivas, a **RCM** indica que existem 0%-35% de metafases Ph positivas e a **Resposta Citogenética menor (RCm)** indica que existem $> 35\%$ de metafases Ph positivas. A monitorização da resposta citogenética é feita através da análise citogenética da MO, mais especificamente das metafases Ph positivas[13]. Se esta análise da MO não permitir avaliar a resposta citogenética, é possível utilizar técnicas mais sensíveis, como FISH. Alcançar uma RCC aos 12 meses de tratamento é um importante indicador de prognóstico da sobrevivência a longo prazo. Em doentes a receber Nilotinib ou Dasatinib, alcançar uma **RCM** aos 12 meses confere vantagem em relação aos doentes que só alcançam **RCm** ou **RHC**. Apresentam ainda taxas de SG e de sobrevivência sem eventos superior às dos restantes doentes. Não alcançar uma RCC aos 12 meses ou a ocorrência de uma recidiva hematológica/citogenética tardia é considerado falência da

terapêutica e uma indicação para alterar a mesma, a qual pode ser auxiliada pela análise das mutações. Em doentes com Imatinib como 1ª linha deverão ser monitorizados de forma cuidadosa até ser documentada a presença de RCC. Posteriormente deverão ser monitorizados a cada 6 meses, através de FISH ou PCR do sangue periférico, ou ainda a cada 3 meses se existirem alterações nos transcritos do BCR-ABL1. O uso de inibidores de 2ª geração como terapêutica de 1ª linha requer a avaliação das respostas mais cedo, nomeadamente com RCC aos 3 e 6 meses de terapia. Não alcançar esta resposta está associado a pior sobrevivência sem eventos e aumento das taxas de transformação, ainda que com melhores resultados dos apresentados por doentes que fizeram transplante.

Tabela 14: Testes recomendados na monitorização da resposta à terapêutica[14][4].

Teste	Recomendação
Análise citogenética da MO	No diagnóstico para estabelecer a fase da doença; Em alternativa usar FISH ou sangue periférico para confirmar o diagnóstico;
	Aos 3 e 6 meses se PCRq não estiver disponível para avaliar a resposta;
	Aos 12 meses, se a RCC ou RMM não alcançadas;
	A ausência de RMM na presença de RCC não é considerada falha na Tx.
PCRq	No diagnóstico;
	A cada 3 meses após início da Tx;
	Após alcançar RCC, a cada 3 meses durante 2 anos e a cada 3-6 meses posteriormente;
	Se níveis de transcritos do BCR-ABL1 aumentarem após alcançar RMM, repetir análises em 1 a 3 meses.
Análise da mutação do BCR-ABL1	Na fase crónica;
	Resposta inicial inadequada à Tx com ITC;
	Qualquer tipo de recidiva;
	Perda de RMM;

	Progressão da doença para fases avançadas.
--	--

A **Resposta Molecular Precoce (RMP)** corresponde à presença de transcritos do BCR-ABL1 $\leq 10\%$ (Internacional scale - IS), aos 3 e 6 meses. A **RMM** corresponde à presença de transcritos do BCR-ABL1 inferior a 0,1% (IS) ou a uma redução superior a 3 vezes o valor base. A **Resposta Molecular Completa (RMC)** corresponde à ausência de RNAm do BCR-ABL1 detectável (IS) ou a uma redução superior a 4,5 vezes o valor base[14]. A técnica usada para avaliação molecular é a PCRq, a qual permite medir os níveis de RNAm do BCR-ABL1 no sangue periférico. A avaliação por PCRq deverá ser feita previamente ao início da terapêutica para determinar os níveis de transcritos do BCR-ABL1 de base[14]. Dados os níveis de transcritos permaneceram elevados mesmo após a RCC ser alcançada, a PCRq é a única técnica que permite realizar monitorizações moleculares[15]. Vários estudos demonstraram que alcançar uma RMM após terapêutica com Imatinib está associado a remissão citogenética a longo prazo e uma taxa inferior de progressão da doença. *Cortes et al* reportaram que a probabilidade de perda de RCC aos 7 anos era de 3% nos doentes com RMM aos 18 meses vrs 26% nos doentes sem RMM[15]. Além disso, doentes com RMM estável apresentavam menor risco de perderem a RCC. Os estudos DASISION e ENESTnd, com o Dasatinib e o Nilotinib como terapêutica de 1ª linha de doentes em fase crónica, demonstraram resultados muito semelhantes aos dos estudos com o Imatinib[4]. O uso de ITC de 2ª linha, após falência da terapêutica com o Imatinib, permite obter melhores resultados, com aumento da taxa de SG e diminuição da taxa de transformação para doença avançada[15].

Vários estudos demonstraram que aumento dos níveis dos transcritos pode estar associado a um aumento na probabilidade de detecção de mutações do BCR-ABL1 e de **recidiva** citogenética[4][14]. *Branford et al* reportaram que em doentes que alcançaram níveis muito baixos de transcritos do BCR-ABL1, a emergência de mutações era mais frequente em doentes que apresentaram aumento dos transcritos superior a duas vezes, em comparação com os doentes que mantiveram os transcritos estáveis ou diminuídos[14]. Actualmente não existem guidelines que definam a necessidade de alteração da terapêutica com base nos níveis aumentados de transcritos, devendo reservar essas mudanças para doentes em ensaios clínicos[4]. No estudo D-First, em

doentes após terapêutica com Dasatinib, períodos de declínio dos transcritos inferiores a 14 dias eram predictores de RMM aos 12 meses e de Resposta Molecular Profunda aos 18 meses (BCR-ABL1 < 0,01% IS)[11]. Entre doentes com risco elevado no score de Sokal, declínios em períodos inferiores a 11 dias estão associados a melhores resultados.

Além dos aumentos e diminuições dos níveis de transcritos do BCR-ABL1, pode ocorrer uma **resposta sub-ótima** caracterizada, de acordo com as guidelines da Sociedade europeia de leucemia, pela ausência de resposta citogenética aos 3 meses, baixa taxa de RCP aos 6 meses, RCP aos 12 meses e baixa taxa de RMM aos 18 meses[6]. No entanto, esta definição é somente aplicável a doentes tratados com Imatinib. Para doentes tratados com ITC de 2ª geração como terapêutica de 1ª linha a resposta sub-ótima pode ser definida como RCP aos 3 meses. Esta resposta requer uma monitorização mais frequente, tendo em conta as características da doença e da resposta à terapêutica. As causas para uma resposta sub-ótima são variadas: baixa aderência à terapêutica, variações individuais no metabolismo dos fármacos, expressão aberrante dos transportadores dos fármacos, diferenças intrínsecas na biologia da doença e resistência aos ITC[13]. A resistência aos ITC pode ser primária, hematológica ou citogenética, e secundária.

A **resistência primária hematológica**, definida pela ausência de remissão hematológica após 3 a 6 meses de terapia, é muito rara em doentes em fase crónica diagnosticados *de novo*. Por outro lado, a **resistência primária citogenética**, definida como ausência de qualquer tipo de resposta citogenética aos 3 meses, de RCM aos 12 meses ou de RCC aos 18 meses, está presente em 15 a 25% dos doentes[13]. A resistência primária pode ser influenciada pela ligação a proteínas plasmáticas, verificando-se que o Imatinib, Nilotinib e Dasatinib apresentam mais de 90% de ligação a proteínas plasmáticas, nomeadamente a albumina e α -1 glicoproteína ácida. De acordo com os dados disponíveis, uma concentração plasmática inadequada de inibidores poderá ser uma das principais causas de resistência primária à terapêutica. O excesso de ligação do ITC's à proteína plasmática pode resultar em diminuição do seu efeito terapêutico. A resistência primária é também influenciada pela concentração intracelular dos ITC, a qual pode ser influenciada pela expressão aberrante de transportadores de fármacos, tais como: Transportador Resistente a Multidrogas – ligado ao ATP (MDR1, ABCB1 ou ABCG2) e o Transportador do Cátão Orgânico Humano 1 (hOCT1). Quer o

Imatinib, Dasatinib ou o Nilotinib são substrato para os transportadores ABCB1 e ABCG2, enquanto a sobreexpressão do gene MDR1 está associada a diminuição da concentração intracelular do Imatinib. A **resistência secundária** ocorre sobretudo por reactivação do BCR-ABL1, a qual pode ocorrer devido a mutações do domínio de tirosina cinase, sendo o mecanismo mais frequente o de mutações pontuais[13]. Entre as mutações do domínio cinase do ABL1, a presença da mutação T315I confere resistência ao Imatinib, Dasatinib e Nilotinib, estando associada a progressão da doença e pior SG. Além da mutação T315I, mutações F317 e V299 conferem resistência ao Dasatinib e mutações Y253H, E255 e F359 conferem resistência ao Nilotinib. A maior parte destas mutações é sensível ao Bosutinib, sendo possível alcançar RHC e RCM, apesar de as mutações T315I e V299L serem resistentes. Além da mutação T315I, o Ponatinib é activo contra as mutações F317L, E255K/V, F359V e G250E, as quais são resistentes ao Nilotinib e Dasatinib, conseguindo alcançar boas taxas de resposta. A análise das mutações é útil na seleção do inibidor adequado após uma resposta inicial inadequada a ITC de 1ª ou 2ª linha, na seleção dos doentes que precisam de uma monitorização mais cuidada e na seleção dos doentes que podem precisar de um transplante. A resistência secundária também pode ser devida à evolução clonal, a qual é definida pela presença de anomalias cromossómicas adicionais para além do cromossoma Ph, o que é característico da fase acelerada. No estudo German CML IV as anomalias citogenéticas detectadas incluíam trissomia 8, segundo cromossoma Ph e isocromossoma 17q, associadas a tempos de resposta mais demorados e diminuição da SG[4][13]. Além destas alterações citogenéticas, é possível identificar casos de SMD ou de LMA, sobretudo em doentes que fizeram terapêutica com Interferão ou quimioterapia.

A resistência aos ITC pode ser abordada de várias formas. Aumentar a dose pode ajudar a ultrapassar a resistência primária, embora a duração das respostas seja pequena. O aumento da dose é particularmente eficaz com doentes em recidiva citogenética que tinham alcançado resposta citogenética com a dose padrão do Imatinib. Neste grupo de doentes as taxas de RCC e de RCM foram de 73 e de 87% vrs 52 e 60%, em doentes sem resposta citogenética. Dasatinib, Nilotinib e Bosutinib são eficazes contra a maior parte das mutações resistentes ao Imatinib (excepto a T315I) e são opções terapêuticas para a fase crónica. No entanto, o Ponatinib é o único ITC com actividade contra a mutação T315I, além de outras mutações que conferem resistência a outros os

inibidores de 1ª e 2ª geração. Em caso de falência/resistência dos inibidores de 1ª/2ª geração é possível o recurso à Omacetaxina.

Objectivos terapêuticos

A análise da mutação das células com LMC e a avaliação da aderência à terapêutica com ITC são recomendadas em situações em que os objectivos terapêuticos não estão a ser alcançados (aos 3, 6 e 12 meses). A falência na terapêutica de 1ª linha está sobretudo associada a toxicidade do ITC, apresentando no entanto boa resposta a ITC alternativos. Alguns factores foram identificados como preditores de resposta citogenética, nomeadamente: baixo risco de Sokal no diagnóstico, boa resposta citogenética com o Imatinib, neutropénia na terapêutica com Imatinib e o tempo desde a falência na terapêutica de 1ª linha até ao início da terapêutica de 2ª linha.[11] Em doentes com falência da terapêutica após o segundo inibidor, é aconselhado a utilização do transplante de células hematopoiéticas.

Aos 3 meses o objectivo terapêutico consiste em ter os transcritos do BCR-ABL1 inferior a 10%, detectados por PCRq[11]. Alguns investigadores defendem que as avaliações aos 6 meses discriminam os doentes com pior prognóstico, permitindo realizar uma intervenção adequada em doentes que mudaram o ITC aquando do follow up aos 3 meses[4][11]. Aos 6 meses, o objectivo terapêutico consiste em ter os transcritos inferior a 10% ou ter uma RCP, detectada por análise citogenética da MO. A RCC ou os transcritos inferior a 1% são considerados os objectivos terapêuticos aos 12 meses. É recomendada que seja efectuada uma avaliação citogenética da MO se estes objectivos não tiverem sido alcançados aos 12 meses[11]. Em qualquer um dos grupos é essencial repetir a avaliação citogenética do MO a cada 3 meses para documentar a existência de RCC.

Tabela 15: Objectivos terapêuticos[4][9].

Objectivos terapêuticos	Resposta observada	Recomendação terapêutica
3 meses	Transcritos BCR-ABL1 < 10% ou RCP	Continuar a mesma dose de ITC
	Transcritos > 10% ou ausência de RCP	Tx 1ª com Imatinib: Mudar o ITC ou escalar a dose de Imatinib até 800 mg QD
		Tx 1ª com Nilotinib/Dasatinib: continuar com a mesma dose ou mudar de ITC

6 meses	Transcritos BCR-ABL1 < 10% ou pelo menos RCP	Continuar com a mesma dose de ITC
	Transcritos > 10% ou ausência de RCP	Mudar para um ITC alternativo
12 meses	RCC ou transcritos BCR-ABL1 <1% e > 0,1%	Continuar a mesma dose de ITC
	RCP ou transcritos BCR-ABL1 <10% e >1%	Manter a mesma dose de ITC ou mudar para outro ITC ou escalar a dose do Imatinib até 800 mg QD ou considerar o uso de omacetaxina
	Menos do que RCP ou transcritos > 10%	Mudar para outro ITC, que não o Imatinib
	Recidiva citogenética	Mudar para outro ITC ou escalar a dose do Imatinib até 800 mg QD ou considerar o uso de omacetaxina

Prognóstico

O factor que mais influencia o prognóstico é a aderência à terapêutica. Vários estudos confirmam a melhoria na sobrevivência dos doentes com LMC após a introdução de ITC no início do século XXI, com taxas de SG de 90% em doentes com mais de 75 anos[2]. Por isso, em países com acesso aos ITC, a maior parte dos doentes tem uma esperança média de vida semelhante à da população não doente.

Antes da era do Imatinib, a taxa anual de mortalidade da LMC era de 10% nos primeiros 2 anos e de 15 a 20% posteriormente. A sobrevivência média era de 3 a 7 anos, com hidroxiureia-busulfan e interferão- α . Sem a opção curativa do transplante alogénico, o curso da LMC passava inevitavelmente pela progressão e morte. A evolução da doença era imprevisível, com alguns doentes a demonstrar evolução para fase acelerada de forma súbita. Vários modelos de prognóstico e sistemas de estadiamento foram criados tendo por base factores de prognóstico pré-tratamento, nomeadamente: idade avançada, esplenomegália significativa, anemia, trombocitopénia, trombocitose, elevada percentagem de blastos e basófilos, fibrose medular, deleção do cromossoma 9q, evolução clonal, entre outros. A introdução de ITC na terapêutica reduziu ou anulou a importância destes factores e o significado dos modelos de risco – Sokal, Hasford, *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS).

Com os ITC, a taxa anual de mortalidade da LMC diminuiu para 2% nos primeiros 12 anos. Metade das mortes deve-se a factores externos à LMC: idade avançada, acidentes, suicídios, outros cancros ou outras patologias. Nos primeiros 2 anos da terapêutica as transformações súbitas podem ainda acontecer (1 a 2%), sendo habitualmente transformações blásticas linfóides, as quais respondem a combinações de quimioterapia e ITC, seguidas de TCHE alogénico. O uso de ITC de segunda geração como terapêutica de primeira linha ajudou a reduzir a incidência de transformação nos 2 a 3 primeiros anos (6 a 8% para 2 a 4%). A progressão da doença é rara se a terapêutica for feita de forma continuada, sendo <1% por ano, nos primeiros 4 a 8 anos de seguimento da terapêutica. Os doentes desenvolvem resistência na forma de recidiva citogenética, seguida da recidiva hematológica e subsequente transformação, ao invés da transformação súbita sem os sinais de recidiva.

Mesmo em países economicamente estáveis os factores socioeconómicos podem ter impacto no prognóstico de doentes com neoplasia hematológica. Um estudo realizado no Reino Unido concluiu que doentes de áreas mais carenciadas apresentam piores resultados, bem como baixas hipóteses de alcançar RMM, ainda que a realizar terapêutica com ITC. Doentes com LMC apresentam um risco aumentado de desenvolverem outros cancros (hematológicos ou não), cerca de 1,5 a 2 vezes superior ao da população em geral[2].

Alcançar uma RMC, superior a dois anos oferece a possibilidade de uma resposta molecular duradoura (cura molecular ao invés de uma cura funcional), no contexto de ensaios investigacionais e permite a interrupção temporária da terapêutica em mulheres que pretendem engravidar. A incapacidade em alcançar RMC ou RMM não deverá ser considerada como falhanço de um tipo de ITC ou como uma indicação para mudar de ITC ou até considerar o TCHE alogénico[1].

Conclusão

A terapêutica da LMC no século XXI sofreu uma revolução com a introdução dos ITC. Desde 2001 que a terapêutica apresenta altas taxas de resposta, permitindo melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos doentes. Desde 2001 estão aprovados como terapêutica de 1ª linha na fase crónica o Imatinib, Nilotinib e Dasatinib. Estão também aprovados como terapêutica de 2ª linha o Bosutinib 500 mg QD, o Ponatinib 45 mg QD e a Omacetaxina.

De uma forma geral, a escolha da terapêutica depende do risco individual, da experiência do médico, da idade do doente, da tolerância à terapêutica e da presença de comorbilidades. E entre fármacos com igual segurança e eficácia, a escolha dependerá muito do perfil de toxicidade mais favorável a cada doente.

Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade.

À Dra. Lurdes Guerra, pela sua orientação inicial, total apoio, disponibilidade e pelo saber que transmitiu.

Ao Dr. Carlos Martins, pela sua orientação, pelas opiniões e críticas e total colaboração no esclarecer de dúvidas e problemas que foram surgindo.

Ao Sr. Professor Doutor. Forjaz Lacerda, por me ter permitido realizar este trabalho no Instituto de Hematologia.

Aos professores da faculdade, especialmente da disciplina de Hematologia, um especial obrigado pela forma inspiradora como as aulas de Hematologia são lecionadas.

Aos meus amigos e colegas da faculdade, Afonso Sousa, Cristiana Sequeira, Raquel Lalanda e Miriam Maia da Silva, que estiveram do meu lado e me apoiaram em todos os momentos.

Ao meu namorado, António Garcez, pelo apoio, companheirismo, amor, confiança e força que me deu em todos os momentos.

Aos meus amigos e colegas da escola secundária, Ana Gomes, Nelson Mendes, José Pedro Barbosa, Joaquim Barros, Silvino Moreira e Tânia Teles, que estiveram ao meu lado.

Por último, tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo um especial agradecimento aos meus pais, avós e padrinhos, por serem modelos de coragem, pelo seu apoio incondicional, incentivo, confiança e paciência demonstrados e A eles dedico este trabalho.

Bibliografia

- [1] H. Kantarjian and J. Cortes, "133 : Chronic Myeloid Leukemia," vol. 9, no. Cml, 2013.
- [2] M. Höglund, F. Sandin, and B. Simonsson, "Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update," *Annals of Hematology*, vol. 94, no. 2. pp. 241–247, 2015.
- [3] B. Chereda and J. V. Melo, "Natural course and biology of CML," *Annals of Hematology*, vol. 94, no. 2. pp. 107–121, 2015.
- [4] J. P. Radich, M. W. Deininger, A. C.N., and E. Al., "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, version 1.2016," *Natl. Compr. Cancer Netw. (NCCN)*. <http://www.nccn.org>, 2016.
- [5] S. Saussele and R. T. Silver, "Management of chronic myeloid leukemia in blast crisis.," *Ann. Hematol.*, vol. 94 Suppl 2, pp. S159–65, 2015.
- [6] M. Baccarani, M. W. Deininger, G. Rosti, A. Hochhaus, S. Soverini, J. F. Apperley, F. Cervantes, R. E. Clark, J. E. Cortes, H. Hjorth-Hansen, T. P. Hughes, H. M. Kantarjian, D.-W. Kim, R. a Larson, J. H. Lipton, G. Martinelli, J. Mayer, C. M. Martin, J.-L. Steegmann, J. M. Goldman, F. Guilhot, H. Hjorth-Hansen, T. P. Hughes, H. M. Kantarjian, D.-W. Kim, R. a Larson, J. H. Lipton, F.-X. Mahon, G. Martinelli, J. Mayer, M. C. Müller, D. Niederwieser, F. Pane, J. P. Radich, P. Rousselot, G. Saglio, S. Saußebe, C. Schiffer, R. Silver, B. Simonsson, J.-L. Steegmann, J. M. Goldman, and R. Hehlmann, "Review Article European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013," *Blood*, vol. 122, no. 6, pp. 872–884, 2013.
- [7] M. Baccarani, M. W. Deininger, G. Rosti, A. Hochhaus, S. Soverini, J. F. Apperley, F. Cervantes, R. E. Clark, J. E. Cortes, F. Guilhot, H. Hjorth-Hansen, T. P. Hughes, H. M. Kantarjian, D.-W. Kim, R. A. Larson, J. H. Lipton, F.-X. Mahon, G. Martinelli, J. Mayer, M. C. Muller, D. Niederwieser, F. Pane, J. P. Radich, P. Rousselot, G. Saglio, S. Saussele, C. Schiffer, R. Silver, B. Simonsson, J.-L. Steegmann, J. M. Goldman, and R. Hehlmann, "European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013," *Blood*, vol. 122, no. 6, pp. 872–884, 2013.
- [8] J. Cortes and H. Kantarjian, "How I treat newly diagnosed chronic phase CML," *Blood*, vol. 120, no. 7, pp. 1390–1397, 2012.
- [9] J. M. Goldman, "How I treat How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era," *October*, vol. 110, no. 8, pp. 2828–2837, 2007.
- [10] D. Rea, "Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia," *Annals of Hematology*, vol. 94, no. 2. pp. 149–158, 2015.
- [11] B. Hanfstein, M. C. M?ller, and A. Hochhaus, "Response-related predictors of survival in CML," *Annals of Hematology*, vol. 94, no. 2. pp. 227–239, 2015.
- [12] R. Palani, D. Milojkovic, and J. F. Apperley, "Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia," *Annals of Hematology*, vol. 94, no. 2. pp. 167–176, 2015.
- [13] A. Hochhaus, T. Ernst, E. Eigendorff, and P. La Rosee, "Causes of resistance and treatment choices of second- and third-line treatment in chronic myelogenous leukemia patients.," *Ann. Hematol.*, vol. 94 Suppl 2, pp. S133–40, 2015.
- [14] N. C. P. Cross, A. Hochhaus, and M. C. Müller, "Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia: principles and interlaboratory standardization," *Annals of Hematology*, vol. 94, no. 2. pp. 219–225, 2015.
- [15] F. X. Mahon, "Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML," *Annals of Hematology*, vol. 94, no. 2. pp. 187–193, 2015.